



Lo studio APIDULCIS: stato attuale e prospettive
Daniela Poli

Bologna 25-26 gennaio 2018



Buona pratica clinica dopo TEV (1)

1. Terapia anticoagulante per 3-6 mesi
2. Valutare caratteristiche di evento e paziente
 - “provoked” (terapia breve)
 - condizioni ad elevato rischio (terapia indefinita)
3. Identificare pazienti con eventi “unprovoked” o associati a fattore “debole” (incerto il trattamento)



Buona pratica clinica dopo TEV (2)

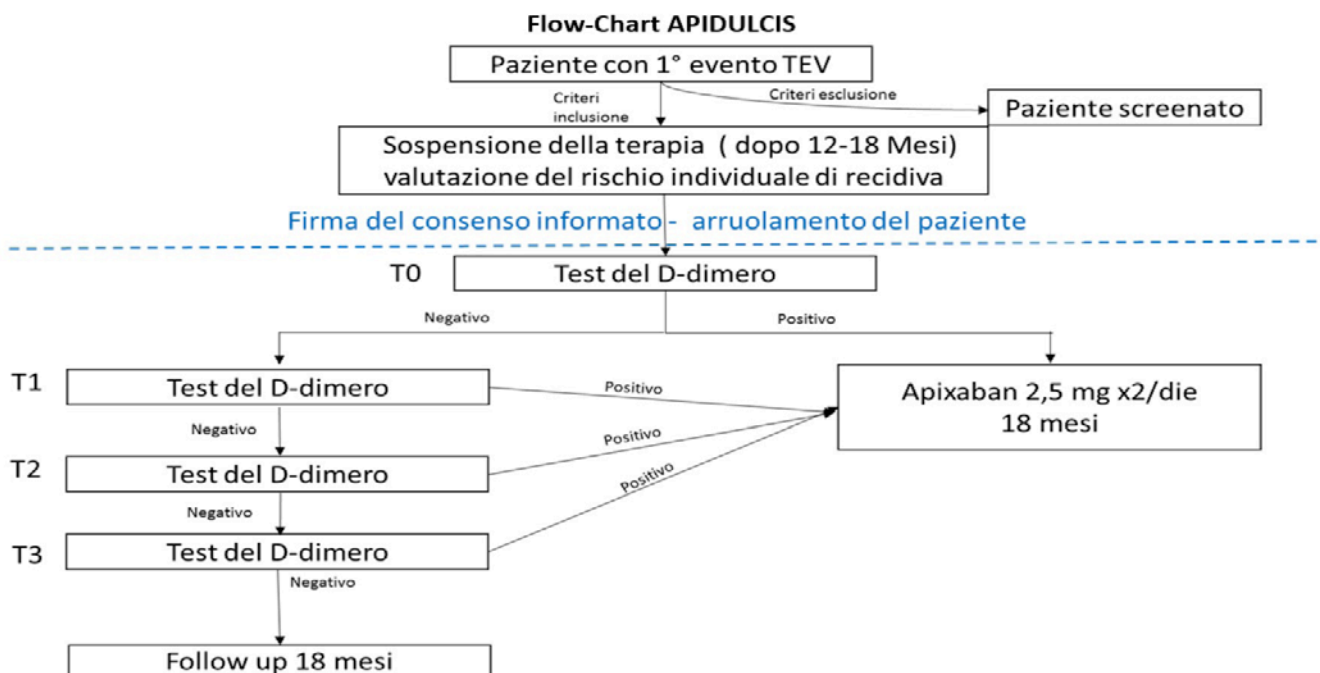
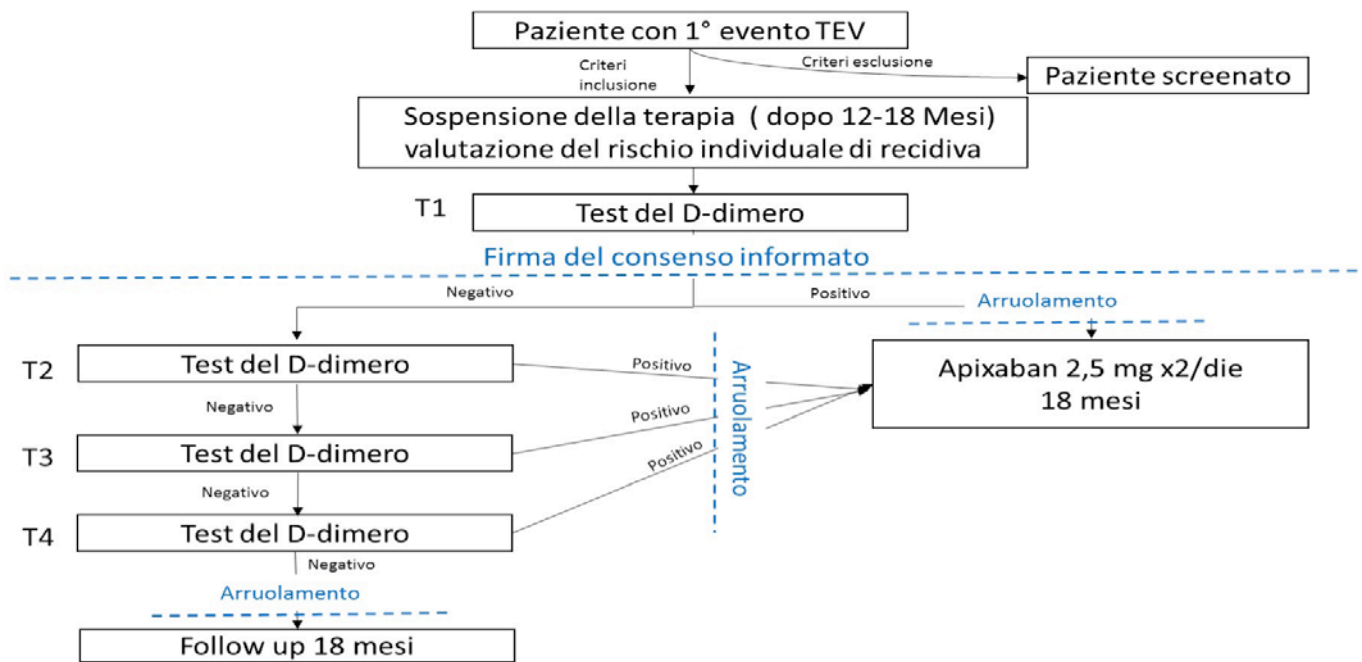
- Incerto il trattamento (unprovoked+wrf):
 - rischio emorragico
 - D-dimero (seriale per evitare recidive precoci, ipercoagulabilità tardiva)
- Studi recenti di “estensione” basati su:
“clinical equipoise regarding the continuation or cessation of anticoagulation therapy”



Obiettivo generale di Apidulcis

- Riducendosi il rischio emorragico con i NAO, è attualmente indicato suggerire a tutti l’anticoagulazione indefinita o merita comunque identificare pazienti a minor rischio ed evitare a questi l’anticoagulazione?
- Sappiamo già che il D-dimero dà un’indicazione circa il rischio di recidiva: aumentato se positivo





Fasi della procedura (Apidulcis)

1. Screening: selezione dei pazienti
2. Terapia per 12-18 mesi
3. Valutazione del rischio individuale mediante DD (seriati)
4. Inserimento nello studio (firma consenso):
 - al primo DD positivo oppure
 - al quarto DD sempre negativo
5. Se DD positivo: Eliquis 2,5 mg x 2 al dì per 18 mesi
Se DD negativo: nessun anticoagulante



1200 pazienti ambulatoriali consecutivi che abbiano avuto:

1. un primo episodio di TVP prossimale degli arti inferiori e/o EP **idiopatico o associato a fattori di rischio deboli o rimossi**
2. abbiano completato un periodo di trattamento anticoagulante di almeno 12 mesi (qualunque sia il tipo di farmaco usato)

I pazienti vengono scrinati quando sono ancora in trattamento con anticoagulanti.

Gruppi di pazienti predefiniti:
-TVP prossimale isolata o associata ed EP (TVP ±EP)
-EP isolata (senza diagnosi di TVP)



APIDULCIS: accertamenti alla valutazione

Sottogruppo TVP (senza o con EP)

- CUS bilaterale per registrare la situazione
- Villalta score: escludere se grave SPT (≥ 15)
- se EP fare ecocardiogramma (vedi sotto)

Sottogruppo EP isolata

- CUS bilaterale (accertare assenza di pregressa TVP)
- Ecocardio: escludere se PAPs > 35 mmHg



Criteria di inclusione

1. Firma del consenso informato
2. Età maggiore di 18 anni e inferiore a 75 anni
3. Primo Evento di TEV idiopatico
4. Evento TEV associato ad uno o più fattori di rischio deboli e/o rimossi
5. Maschio e femmina di qualsiasi gruppo etnico



A) Criteri di esclusione relative all'evento indice

1. Eventi con **basso rischio** di recidiva:
 - a. TVP \pm EP che si verificano entro tre mesi dopo un trauma maggiore o un intervento di chirurgia maggiore
 - b. Trombosi Distale Isolata (trombosi del polpaccio)

2. Eventi con **alto rischio** di recidiva o eventi recidivanti pericolosi per la vita:
 - a. Embolia Polmonare con shock o che abbia messo in pericolo di vita
 - b. Embolia polmonare isolata con pressione polmonare sistolica >60 mm Hg all'insorgenza
 - c. TVP \pm EP associata a cancro attivo, sindrome da anticorpi antifosfolipidi o malattie croniche
 - d. Episodi recidivanti di TVP \pm EP

3. Evento tromboembolico indice non incluso nello studio:
 - a. Tutti gli eventi tromboembolici che si verificano in **sedì differenti** dai vasi profondi degli arti inferiori o dalle arterie polmonari.



Criteri di esclusione presenti al momento dello screening del paziente

- Età inferiore a 18 anni o maggiore di 74 anni
- Tromboembolismo idiopatico recidivante documentato
- Gravidanza o puerperio
- Severa sindrome post-trombotica (score di Villalta >15)
- Neoplasia solida o ematica in fase attiva o per cui sia necessaria chemio/radioterapia
- Tutte le condizioni cliniche che richiedono un trattamento prolungato con eparina a basso peso molecolare (LMWH)
- Presenza di malattie croniche in fase acuta o attiva (es: malattia infiammatoria intestinale)
- Presenza di note gravi alterazioni trombofiliche
- Controindicazione assoluta alla terapia anticoagulante
- Controindicazione alla terapia con Apixaban (come da scheda tecnica)



Criteria di esclusione presenti al momento dello screening del paziente

Presenza di sindrome da anticorpi antifosfolipidi

Presenza di filtro cavale

Presenza di patologie concomitanti che richiedono un'anticoagulazione indefinita

Insufficienza cardiorespiratoria grave (Classe NYHA 3-4) Aspettativa di vita inferiore ad 1 anno

Rifiuto del paziente di interrompere la terapia anticoagulante o di effettuare la misurazione seriata dei D-dimeri

Sede geografica disagiata

Rifiuto o inabilità a fornire il consenso informato

Paziente già arruolato ad altri studi clinici non osservazionali



Follow-up (18 mesi)

1. Ogni 3 mesi (rifornimento farmaco)
2. Conteggio farmaco residuo
3. Visita o tel.
4. Approfondire se evento (raccolgere il materiale clinico per Commissione Giudicatrice)
5. Eventi avversi (in corso di Eliquis) comunicati entro 24 h per fax e/o e-mail



Organigramma dello studio (1)

PROMOTER: Fondazione Arianna Anticoagulazione

PRINCIPAL INVESTIGATOR AND COORDINATING CENTER

Daniela Poli (Dipartimento Cardiologico, Università di Firenze)

EXECUTIVE COMMITTEE

Gualtiero Palareti (Bologna), Paolo Prandoni (Padova), Daniela Poli (Firenze)

STEERING COMMITTEE

Walter Ageno (Varese); Eugenio Bucherini (Faenza), Benilde Cosmi (Bologna); Francesco Dentali (Varese), Angelo Ghirarduzzi (Reggio Emilia), Davide Imberti (Piacenza), Cristina Legnani (Bologna), Ida Martinelli (Milano), Vittorio Pengo (Padova), Raffaele Pesavento (Padova), Sophie Testa (Cremona), Alberto Tosetto (Vicenza), Armando Tripodi (Milano)



Organigramma dello studio (2)

ADJUDICATION COMMITTEE & EXTERNAL SAFETY COMMITTEE

Domenico Prisco (Firenze), Claudio Cimminiello (Milano), Franco Piovella (Pavia)

REFERENT FOR LABORATORY ISSUES

Cristina Legnani (Bologna)

DATA MANAGER (collection and processing)

Emilia Antonucci e Ludovica Migliaccio (Fondazione Arianna Anticoagulazione, Bologna)

DATA ANALYSIS

Emila Antonucci (Bologna), Lorenza Bertù (Varese), Cristina Legnani (Bologna), Alberto Tosetto (Vicenza)

MONITOR OF THE STUDY

Cristina Legnani: monitor.apidulcis@ariannafoundation.org

SECRETARYSHIP

Serena Zorzi: apidulcis.study@ariannafoundation.org or
segreteria@fondazionearianna.org



5-12-2017: valutazione studio

richiesta di chiarimenti (10-1-2018)

Protocollo

Aggiungere test di gravidanza nelle donne in età fertile che iniziano apixaban

Informativa al paziente

Modificare la sezione che riguarda la gravidanza in accordo alle modifiche che verranno apportate al protocollo

Copertura assicurativa

.....chiarimenti (assicurata copertura ai pazienti arruolati anche in caso di recesso anticipato del contratto con la compagnia assicurativa)

23-1-2018: Trasmissione lettera di chiarimenti e modifiche per seduta del 30-1-2018

